

## ЭРИТРОЦИТ МЕМБРАНАЛАРЫНА НИТРОЗОДИМЕТИЛАМИННІҢ ӘСЕРІ

(ҚР БҒМ БЗО Адам және жануарлар физиологиясы институты)

Жануарлардың эритроцит мембраналарына, нитрозодиметиламиннің (НДМА) әсері зерттелді. Токсиканттың улы өрекетінен эритроциттердің осмостық, асқын тотығу гемолизі, мембрана өткізгіштігі артып, эритроцит мембранасын зақымдаушы әсері анықталды.

Соңғы кезде авиағарыш өндірісінің кеңінен дамуы және ғарыш аппараттарын ұшыру кезіндегі зымыран тасығыштарының Қазақстан территориясында құлауының жиілеуі, апат салдарынан жерге жанармайдың төгілуі тек қоршаған ортаның ғана емес, сол «Байқоңыр» ғарыш кешеніне жақын орналасқан мекендеуші халықтың денсаулығына тигізетін зиянды әсері осы күнге дейін дұрыс шешімін таппай отырған өзекті мәселелердің біріне айналып отыр [1].

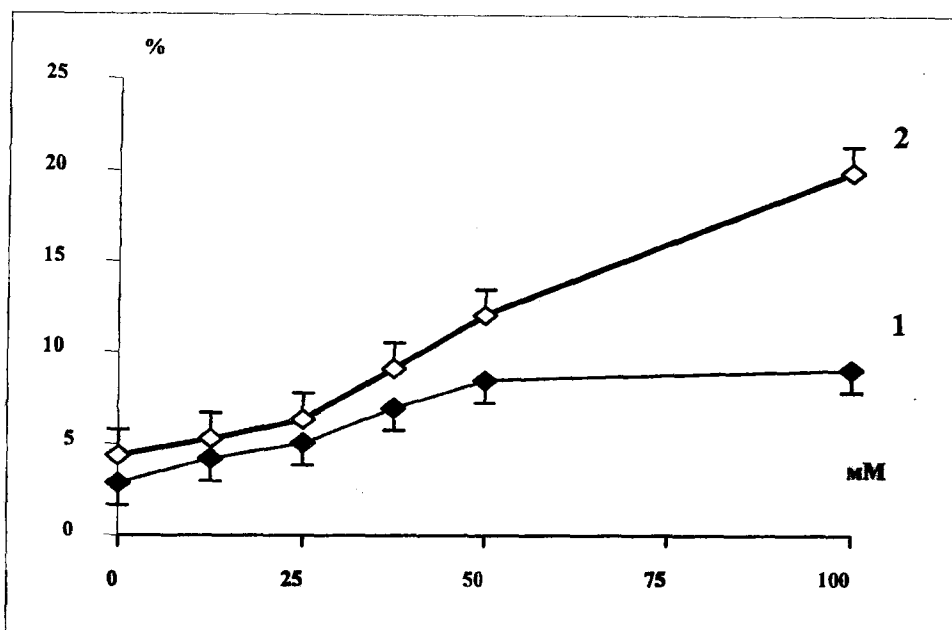
Зымырандарға жанармай ретінде пайдаланып отырған симметриялы емес диметилгидразин (1,1 ДМГ) және оның туындылары улылығы өте жоғары қосылыстарға жатады. Жануарларға жасалған зерттеулер гидразиндердің қанға тез сіңіп, организмнің тыныс алу, жүрек-тамыр, қан және оны түзуші органдар, бауыр, қауіпті ісіктер, иммунды-генетикалық жүйелер және т.б. созылма-

лы аурулардың туу қаупін арттыратындығын көрсетті [2,3].

Гидразин және оның туындылары электронды тасымалдау реакциясында микросомалардың метаболизмін және липидтердің асқын тотығу процесін зақымдайды [4].

Зымыран жанармайының құрамында кездесетін химиялық тұрақсыз, тез ұшқыр, улылығы жоғары өнімдердің бірі – нитрозодиметиламин (НДМА). Ол органдар мен жүйелердің қалыпты жұмысына әсер етіп, метаболиттік өзгерістерге әкеледі [5]. Нитрозодиметиламиннің онша көп байқалмайтын концентрацияларының өзінде организмнің физиологиялық және биохимиялық көрсеткіштерінде өзгерістер анықталған [4].

Организмде биохимиялық және физиологиялық үрдістердің негізі болып саналатын клетка мембраналарында токсиканттардың зақымдаушы



Абсцисс өсі бойынша: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> концентрациясы, mM; ординат өсі бойынша: гемолиз, %.  
1 – бақылау, 2 – НДМА

1-сурет. Нитрозодиметиаминнің эритроциттердің асқын тотығу гемолизіне әсері

әсерінен жүретін құрылымдық, метаболиттік өзгерістерді зерттеудің үлкен мәні бар. Клетка мембраналарының құрылымы мен қызметінің өзгеруі оттектің белсенді түрінің түзілуіне байланысты. Оттектің белсенді түрі клетка мембраналарының физика-химиялық күйін өзгеріске әкелуші мембрана липидтерінің асқын тотығуын күшейтеді. Сонымен қатар, липидтердің асқын тотығуы эритроциттерді гемолизге ұшырататындығы туралы мәліметтер белгілі [6].

Сондықтан да бұл жұмыста нитрозодиметиаминнің *in vivo* жағдайында тыныс алу жолымен эритроциттер мембранасының төзімділігіне ұзақ мерзімді созылмалы әсері зерттелді.

#### ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Зерттеу жұмыстары егеуқұйрықтардың эритроциттері және ми, жүрек, бауыр, бүйрек микросомаларында жасалды. Тәжірибелер салмақтары 190-280 г 50 ақ ересек егеуқұйрықтарға жүргізілді. Созылмалы тәжірибелерде жануарларды 0,5мг/100г салмағына сәйкес 2 апта күніне 1 сағаттан нитрозодиметиаминмен ингаляция жолымен уландырылып, кейіннен зерттелетін көрсеткіштер тіркелді.

Эритроциттер 1000g жылдамдықпен центрифугада 10 мин айналдыру арқылы егеуқұйрық қанынан бөлініп алынды.

Эритроциттердің асқын тотықтық гемолизі (ЭАТГ) бұрыннан белгілі Покровский мен Абрарованың әдісін [7] өндеп жетілдіру жолымен анықталды [8].

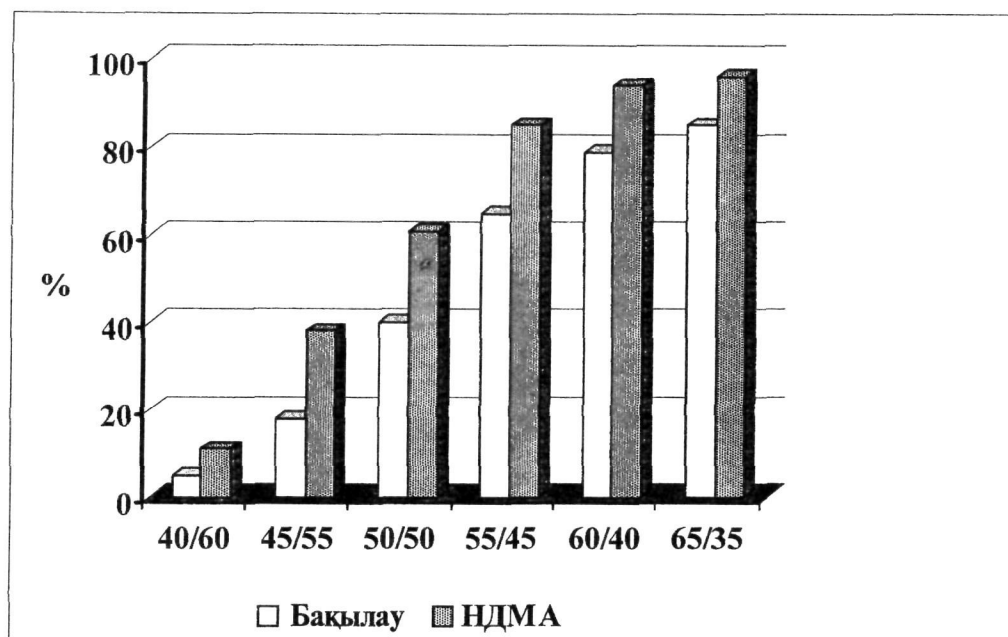
Эритроцит мембраналарының өткізгіштігі (ЭМӨ). Колмаков В.Н., Радченко В.Г. әдісі бойынша анықталды [9].

Эритроциттердің осмостық төзімділігі натрий хлоридінің гипотониялық ерітінділеріндегі (0,9-0,35г/100 мл, 4М) 20 мин термостатта 37°C температурада қыздырылған эритроциттердің гемолизі бойынша анықталды. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-тің 0,1г/100мл концентрациялы ерітіндідегі эритроциттердің толық гемолиз деңгейін 100%-ға бағаланды. Оптикалық тығыздығы 540 нм толқын ұзындығында тіркелді.

Алынған нәтижелердің арифметикалық ортақ көрсеткіші, ортақ квадраттық ауытқуы, ортақ арифметикалық қатесі есептеліп, Microsoft Excel бағдарламасымен өңделді. Фишер-Стьюденттің критерийі ескеріліп, параметрлер сенімділігі P 0.05.

#### ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Нитрозодиметиаминмен ұзақ мерзімді жануарларды тыныс алу жолымен уландыру әсерінен клетка мембранасында бірқатар өзгерістер тіркелді. Егеуқұйрық эритроциттеріне жасалған тәжірибелерден алынған нәтижелер, сутегі асқын тотығы концентрациясының жоғарылауы-



Абсцисс өсі бойынша: мочеви́на және натрий хлоридінің арақатынасы;  
ординат өсі бойынша: гемолиз, %.

2-сурет. HDMA-мен ұзақ мерзімді уландырудың эритроцит мембраналары өткізгіштігіне әсері

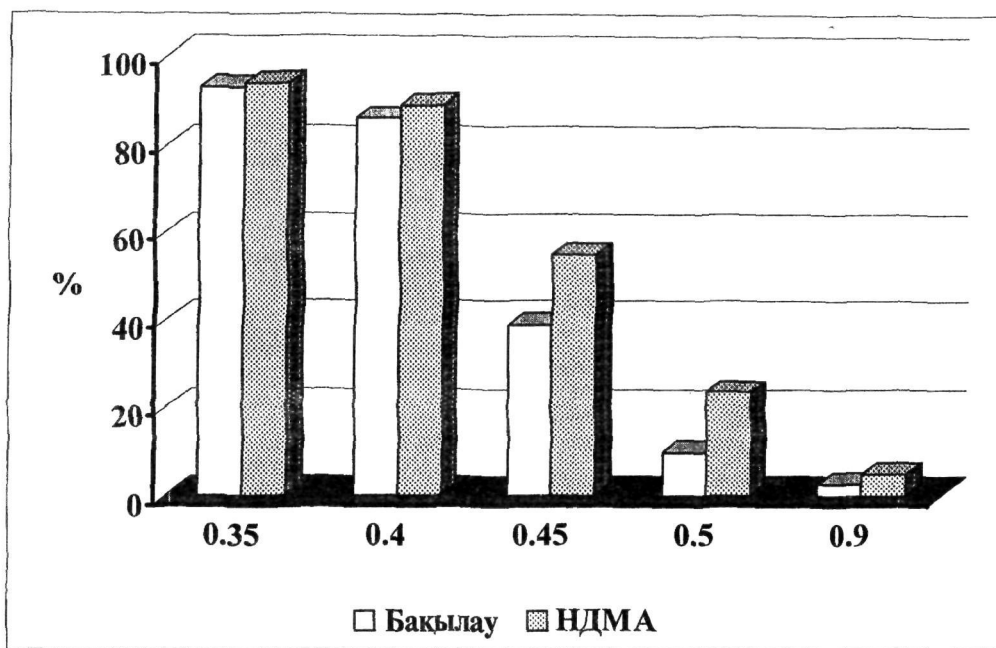
мен эритроциттердің гемолиз деңгейінің де артқандығын көрсетті. Тәжірибелік топ егеуқұйрықтарының эритроциттер гемолизі қалыпты жануарлар гемолизіне қарағанда  $H_2O_2$  үлкен концентрацияларында (75 және 100мМ) жоғары болғандығын атап өту керек. Алынған көрсеткіштер, нитрозодиметиламиннің эритроциттер мембранасының төзімділігін төмендетіп, олардан гемоглобиннің босап шығуын арттыратындығын көрсетті. Нитрозодиметиламин эритроциттер мембранасының зақымдалуынан туындайтын мембрананың липидтік қос қабатының физика-химиялық күйінде жүретін өзгерістердің нәтижесінде асқын тотығу процесінің жоғарылауынан эритроциттерден гемоглобиннің босап шығуына жағдай туғызды.

Эритроциттердің мембрана өткізгіштігіне HDMA-мен ұзақ мерзімді тыныс алу жолы арқылы уландыру тәжірибелерінің нәтижелері көрсеткендей, ерітіндідегі мочеви́на концентрациясының артуымен эритроцит мембраналарының өткізгіштігі де арта түсті (2-сурет). Жануарларды HDMA-мен интоксикациялау клетка мембранасы арқылы мочеви́наның диффузиясын күшейтеді. Эритроциттерде мочеви́наның гиперосмотық концентрациясының нәтижесінде гемолиз деңгейі де артты.

Демек, HDMA-мен уландырылған егеуқұйрық эритроциттерінен гемоглобиннің босап шығуы тек мочеви́на концентрациясының артуының нәтижесінде мембрана құрылымының бұзылуынан емес, токсиканттың улы әсерінің салдарынан да эритроциттердің гемолизге ұшырайтындығын көрсетті. HDMA эритроцит мембраналарының өткізгіштігін арттырды.

Токсиканттың тыныс алу жолы арқылы уландыру әсерінен эритроцит мембраналарының өткізгіштігінің өзгеруі мембрана қос қабатының физика-химиялық күйі өзгеруінің нәтижесінде эритроциттерден гемоглобиннің көптеп шығуына әкеледі. Демек, HDMA әсерінен эритроцит гемолизінің арта түсуі липидтердің асқын тотығу процесінің нәтижесінде мембрана тұтастығының бұзылуынан жүруі ықтимал [6].

In vivo жағдайында жасалған тәжірибе нәтижелері көрсеткендей, натрий хлоридінің 0,35 және 0,4 г/мл 0,9 г/100 мл концентрациялы ерітінділерінде нитрозодиметиламиннің бақылау және тәжірибе тобы жануарларының гемолиз деңгейінде көп өзгеріс байқалмады (3-сурет). Оның зақымдаушы әсері NaCl-нің 0,45-0,5 г/мл концентрацияларында айқын көрінді. Бұл тәжірибелерде де HDMA эритроцит мембраналарының осмотық төзімділігін төмендетіп, эрит-



Абсциссе өсі бойынша: NaCl ерітіндісінің өртүрлі концентрациясы г/100 мл;  
ординат өсі бойынша: гемолиз деңгейі, %.

3-сурет. Нитрозодиметиламиннің калыпты және төжірибелік топ егеуқұйрықтары эритроциттерінің осмостық төзімділігіне әсері

роциттерден гемоглобиннің босап шығуын туғызды.

Сонымен, зерттеу нәтижелері және әдеби деректерден алынған мәліметтер, НДМА улы әсерінен эритроциттер мембранасы төзімділігінің төмендеуі асқын тотығуға байланысты зақымдалатындығы жөнінде қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Нитрозодиметиламиннің жануарларды ұзақ мерзімді уландыру әсері эритроциттер мембранасының өткізгіштігі мен олардың асқын тотығу және осмостық төзімділігінің төмендеуіне әкелді.

Эритроцит мембраналарының резистенттілігінің төмендеуі НДМА әсерінен липидтердің асқын тотығу процесіне байланысты болуы мүмкін. Клетка мембраналарында гидразиндердің әсерінен супероксидті радикалдардың концентрациясының артатындығы туралы мәліметтер белгілі [10]. Гидразин туындыларының тотығу-тотықсыздану реакцияларында түзілетін бұл радикалдар өз кезегінде өртүрлі уландыру әсерін тудырып, әсіресе липидтердің асқын тотығу процесін күшейтуі мүмкін. Бос радикалдар мен антиоксиданттық қорғау жүйелері арасындағы теп-теңдіктің бұзылуы – липид, белок және нуклеин қышқылдары, сонымен қатар липидтері ас-

қын тотығуға ұшырайтын мембраналардың зақымдалуына байланысты [11].

Сонымен, организмге нитрозодиметиламиннің тыныс алу жолымен ұзақ мерзімді уландыру әсері эритроциттердің гемолизі және липидтердің асқын тотығу процесін арттырып, клетка мембранасының тұтастығын бұзып, зақымдаушы әрекет көрсетті.

#### ӘДЕБИЕТ

1. Наурызбаев М.К., Батырбекова С.Е., Зебреева А.И., Уразалин А.К., Злобина Е.В., Долгова Н.Д., Иванова Н.В., Сапаркина Н.П. Основные аспекты экологической оценки районов падения отделяющихся частей ракет-носителей // Вестник КарГУ. 2001. № 1. С.134-137.
2. Zelnick SD., Mattie DR., Stepaniak PC. Occupational exposure to hydrazines: treatment of acute central nervous system toxicity // Aviat Space Environ Med. 2003. Vol.74. N 12. P.1285-1291..
3. Ritz B., Morgenstern H., Froines J., Moncau J. Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers // J. Occup. Environ. Med. – 1999. – Vol. 41, № 10. P. 903-910.
4. Белов А.А. К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных (обзор) // Промышленная токсикология. – 1999. №5. С. 3-15.
5. Панин Л.Е., Перова А.Ю. Медико-социальные и экологические проблемы использования ракет на жидком топливе // Бюлл. СО РАМН. №1. 2006. С.124.

6. *Малдакаримов С.Б.* Резистентность мембран эритроцитов при действии 1,1 диметилгидразина, тяжелых металлов и биологически активных веществ: Канд. дис., Алматы, 2007. С.84-85.

7. *Покровский А.А., Абрамова А.А.* К вопросу перекисной резистентности эритроцитов // *Вопр. Питания.* 1964. № 16. С.44-49.

8. *Мирошина Т.Н., Мурзахметова М.К., Утегалиева Р.С., Шайхынбекова Р.М., Михалкина Н.И.* Корректирующее влияние индоламинов на состояние мембран эритроцитов при действии ионов кадмия // *Вестник КазНУ. Сер. биол.* 2002. № 3. С.80-86.

9. *Колмаков В.Н., Радченко В.Г.* Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени // *Терапевтический архив.* 1982. Т.54. № 2. С. 59-62.

10. *Авакян А.Х.* Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности // *Фармакология и токсикология.* 1990. Т.53. №1. С. 70-73.

11. *Young S., Woodside J.V.* Antioxidants in health and disease // *J. Clin. Pathol.* 2001. Vol. 54, № 3. P. 176-186.

### Резюме

Исследовано влияние нитрозодиметиламина на мембраны эритроцитов крыс. Показано, что нитрозодиметиламин при двухнедельном ингаляционном воздействии вызывает повышение осмотического и перекисного гемолиза эритроцитов, проницаемости эритроцитарных мембран и перекисного окисления липидов в микросомах внутренних органов.

### Summary

Influence of nitrosodimethylamine on rat erythrocyte membrane was investigated. It was shown that two-week inhalation influence of nitrosodimethylamine causes increasing of osmotic and peroxic hemolysis, permeability of erythrocyte membrane.